Aus der Universitäts-Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
in München

Direktion: Geh. Rat Prof. Dr. Leo Ritter von Zumbusch.



# Ueber Provokations-Methoden

bei weiblicher Genorrhoe mit Uebersicht der Ergebnisse in den letzten 5 Jahren an der Münchener Universitäts-Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten.

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktor-Würde in der gesamten
Medizin einer hohen medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Wladimir Konstantin Barsoff

München 1927

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München
Referent: Prof. Dr. Julius K. Mayr.

Dem Gedenken meines für das Vaterland heimgegangenen Bruders Off.-Kandidat M. Barsoff und in Dankbarkeit meinen lieben Eltern

gewidmet.

In derselben Weise wie die Geschlechtsorgane des Mannes, können auch die der Frau gonorrhoisch infiziert werden. Im allgemeinen wird sich auch eine gonorrhoische Infektion bei der Frau in derselben Weise äußern wie beim Manne, im speziellen bestehen aber doch große Unterschiede, besonders im Verlaufe einer derartigen Erkrankung bei beiden Geschlechtern, was auf den verschiedenartigen anatomischen Bau der Genitalorgane zurückzuführen ist. Schon der Infektionsvorgang bei der Frau in seiner ersten Aeußerung ist ein viel verwickelterer, als beim Manne. Während eine gonorrhoische Infektion in den Genitalien des Mannes in der Regel eine ziemlich einheitliche und typische Krankheit — Urethritis — auslöst, ruft eine solche Ansteckung im weiblichen, vielgestaltigen und schleimhautreichen Genitalraktus äußerst mannigfache, hartnäckige und zerstörende Krankheitsprozesse hervor. Es ist hier viel mehr der eigentliche Genitalschlauch selbst als das Harnorgan, welche zum definitiven Sitz der Infektion wird. Aeußere Genitalien, Vulva und Urethra, Vagina und Uterus, Tuben und Ovarien, auch das Peritoneum können im einzelnen oder zusammen von der Infektion ergriffen werden, sodaß schließlich kein Teil der Genitalien verschont und auch deren Nachbarschaft empfindlich in Mitleidenschaft gezogen wird (Döderlein). Nur in seltenen Fällen finden wir lediglich Urethra oder Cervix erkrankt.

Da die Gonorrhoe eine ausgesprochene Erkrankung der Schleimhäute ist, soll eine Uebersicht über die anatomischen und histologischen Verhältnisse der weiblichen Genitalien vorausgeschickt werden.

Die Scheide der geschlechtsreifen Frau stellt einen von vorn nach hinten abgeplatteten, vom Vestibulum vaginae bis zum Uterus sich erstreckenden muskulösen Schlauch dar, mit vorn und hinten kräftig entwickelten Querfaltungen, welche besonders deutlich in den unteren Abschnitten der Scheide entwickelt sind. Histologisch besteht die Scheidenschleimhaut aus geschichtetem Plattenepithel und einer papillentragenden Tunica propria. Die Submucosa ist aus lockeren Bindegewebebündeln und starken elastischen Fasern zusammengesetzt. Drüsen fehlen der Schleimhaut.

Die Schleimhaut des Vestibulum vaginae weicht nicht wesentlich von der der Vagina selbst ab; nur in der Umgebung der Clitoris und der Harnröhreneinmündung sind zahlreiche Schleimdrüsen vorhanden.

In das Vestibilum mündet die Harnröhre; neben dieser sieht man jederseits als kurze blindsackartige Einstülpungen die Ductus paraurethrales. Die weibliche Urethra besteht aus Schleimhaut

und einer mächtigen Muskelhaut. Das Epithel ist individuell verschieden, entweder geschichtetes Plattenepithel oder häufiger einschichtiges Zylinderepithel. Verästelte tubulöse Einzeldrüsen sind nur in geringer Anzahl vorhanden. Die sogenannten „periurethralen Drüsen" sind kleine Gruppen von solchen Drüsen, vielmehr von Drüseneinstülpungen.

Der Uterus der geschlechtsreifen Frau stellt ein annähernd birnenförmiges, von vorn nach hinten abgeplattetes muskulöses Hohlorgan dar, an dem man drei Abschnitte, Corpus, Istmus und Cervix (Collum) unterscheidet. Die Corpushöhle ist ein dreizipfeliger, frontal gestellter Spaltraum, der sich nach dem Istmuskanal zu verjüngt, um dann in den röhrenförmigen Abschnitt der Cervix, die mit starken Falten besetzt ist, überzugehen.

Histologisch ist der Aufbau der Schleimhaut des Uterus kein gleichbleibender. Man unterscheidet prae-, intra-, postmenstruelles und Ruhestadium. Im Ruhestadium stellt die Schleimhaut des Uterus eine dicke Schicht dar, die an der Oberfläche mit einfachem Zylinderepithel überzogen ist und Flimmerhaare trägt. Die in die Mucosa eingelagerten Schleimhautdrüsen sind gleichmäßig feine, mit einfachem Zylinderepithel ausgekleidete Rohre, die sich zum Teil in der Basis verzweigen. Die Schleimhaut der Cervix unterscheidet sich vornehmlich von der Schleimhaut des Corpus uteri durch den Aufbau der Cervikaldrüsen, die das im Cervikalkanal vorhandene Cervixsekret liefern.

Betreff des Verhaltens der Gonokkoken zu den Geweben sind die Untersuchungen von Bum und Wertheim sehr wertvoll. Besonders häufig wird von der gonorrhoischen Infektion das Zylinderepithel des Genitaltraktus befallen. Nächstdem sind es weiche, namentlich juvenile Plattenepithelien, die den Gonokkoken zusagen (B u m). Aeltere oder gar verhornende Pflasterepitheldecken wie in Vulva und Vagina Mehrgebärender, sind in der Regel geschützt. Der Gonokkokus siedelt sich auf einer Schleimhaut, die mit geschichtetem Pflasterepithel bedeckt ist, nicht leicht an. Er haftet aber nicht nur auf der Oberfläche der Urethra, sondern dringt auch häufig in die Drüsen der Schleimhaut ein und ruft in den Drüsen selbst oder in ihrer Umgebung Infiltrate hervor. Auch können die Nebengänge der weiblichen Urethra von der Infektion befallen werden. Zu den erwähnten para (peri)-urethralen Gängen gehören die sog. S k e n e'schen Drüsen, die als Blindgänge innerhalb der Urethra an der hinteren Wand in der Nähe des Orifizium externum zu beiden Seiten der Medianlinie einmünden. Außerdem befinden sich zahlreiche Blindsäcke und Buchten zu beiden Seiten der Harnröhrenmündung und endlich kleine, zwischen Orifizium ext. und Hymen nach außen mündende Oeffnungen, die alle mit Zylinderepithel ausgekleidet sind. In diesen paraurethralen Krypten und Gängen kommt es infolge der Enge des Ausführungsganges leicht zu Retention des gonorrhoischen Eiters.

Außer diesem paraurethralen Gebilde sind beim Weibe im Vestibulum vaginae noch die B a r t h o l i n'schen Drüsen zu be-

achten, eine weitere, beim Mann selten beobachtete gonorrhoische Komplikation ist bei der Frau die Mitbeteiligung des Rektums.

Anders liegen die Verhältnisse bei kleinen Mädchen bis zu 10—12 Jahren, was auf die Eigenart der jugendlichen Genitalien zurückzuführen ist. Hier ist die Epithelauskleidung in Vulva und Vagina noch nicht so derb, es kommt zur Vulvovaginitis infantum, begleitet von einer Urethritis. Die Cervix ist wegen der Enge des Orifizium uteri externum meist nicht mit erkrankt.

Ungefähr dieselben Verhältnisse bestehen auch bei den Frauen, die das Klimakterium überschritten haben. Hier ist das Epithel der Vagina nicht mehr so widerstandsfähig, so daß eine Besiedelung derselben beobachtet wird.

Ebenso wie bei der männlichen Gonorrhoe die Gonokoken den Muskulus compressor urethrae überschreiten und eine Miterkrankung der Blase herbeiführen können, so kommt es auch öfters vor, daß die Gonokoken den inneren Muttermund passieren, das Cavum uteri ergreifen und die Tuben durchwandern. Auf diese Weise entsteht eine der wichtigsten und häufigsten Komplikationen bei der Gonorrhoe der Frau, die Endometritis bezw. Adnexitis.

Nach Klein ist der Uterus in 50%, die Tuben in 30—33% der Fälle miterkrankt.

Wertheih stellte fest, daß die Gonokoken auch das Peritoneum zu befallen im Stande seien und daß sie ferner in vereinzelten Fällen in die Tiefe des Bindegewebes und der Muskulatur eindringen können.

Das Auffinden der Gonokoken im akuten Stadium der Gonorrhoe im Ausstrichpräparat bietet keine Schwierigkeiten, man findet die Gonokoken massenhaft in Haufen gelegen. Ganz anders dagegen liegen die Verhältnisse bei der chronischen Form der Gonorrhoe. Hier sind die Gonokoken im Ausstrichpräparat entweder sehr spärlich vorhanden, oder fehlen ganz.

Zur Differenzialdiagnose gegen andere in der Urethra häufig vorhandene Diplokoken bietet die Färbung nach **Gram** eine möglichst einwandfreie Sicherung der Diagnose. Insbesonders schwer zu diagnostizierenden Fällen von chronischer Gonorrhoe wäre auch das Kulturverfahren anwendbar, das aber praktisch kaum brauchbar ist.

Die anatomische Beschaffenheit der weiblichen Urethra, ihre Kürze und Weite, das Fehlen der Pars posterior des Mannes, das Fehlen von Schlupfwinkeln und Drüsen, bedingen, daß die Infektion auf der Oberfläche der Harnröhrenschleimhaut abläuft und die Entzündung mit relativ wenig Beschwerden einhergeht, nach kurzer Zeit abheilt oder wenigstens symptomlos wird.

Nur in seltenen Fällen kommt es auch hier zu tiefer gehenden Gewebsschädigungen, welche mit einer Verdickung der ganzen Harnröhre und Erodierung der Oberfläche einhergehen, wodurch die Schmerzen und Beschwerden für längere Zeit anhalten.

Aus **Wertheim's** Untersuchungen geht hervor, daß nur in einem geringen Prozentsatz die Gonorrhoe zu einer Miterkrankung

der Blase und zur Aszendenz in die Uretheren und durch diese zu den Nieren führt.

Die Vulva und Vagina der erwachsenen Frauen leiden im ganzen wenig unter einer gonorrhoischen Infektion, bei Kindern dagegen werden sie ein besonders bevorzugter Krankheitsherd. Die juvenilen zarten Epithelien stellen für die Gonokkoken einen sehr guten Nährboden dar und durch das ungestörte Aneinanderliegen der großen Labien finden sie in den Buchten und Falten des Vestibulums vaginae eine feuchtwarme Brutstätte, in welcher sie unter intensiver Rötung und unter Schmerzen eine heftige Entzündung und reichliche Eiterproduktion hervorrufen. Die Gegend der äußeren Genitalien findet man dann weiterhin mit schmierigem, teilweise eingetrocknetem Sekret bedeckt, beim Entfalten der Labien sind alle Buchten und Falten mit Eiter erfüllt.

Die Vulva und Vagina Mehrgebährender mit ihren Klaffen und ihren derben Zellen ist wenigstens so lange sehr resistent gegen Gonokkoken, bis das Klimakterium eintritt und den Boden wieder günstiger gestaltet. Obwohl eine Vulvovaginitis bei erwachsenen Frauen zu den Seltenheiten gehört, ist diese doch in der Literatur bekannt.

Die Cervix bietet mit ihrem alkalischen Schleimpfropf, ihrer reich gefalteten, mit Zylinderepithel bedeckten Schleimhaut und in den hier reichlich vorhandenen acinösen Drüsen den Gonokkoken einen günstigen Nährboden.

Kombiniert sich Cervixgonorrhoe nicht mit Urethra- oder Vulvagonorrhoe, so wird die Frau außer einem vielleicht nur geringem Fluor keinerlei Erscheinungen von der Infektion haben. Die Beschwerden einer akuten Metro-Endometritis sind: Fieber, heftige Schmerzen im Leib und Kreuz, profuse, eitrige Sekretion, große Empfindlichkeit des geschwollenen, versteiften Uterus. Ohne Zweifel gibt es auch eine weniger symptomreiche, langsam einschleichende, chronische Form der Gonorrhoe.

Wenn die akuten Erscheinungen an Cervix und Corpus uteri für gewöhnlich nach einigen Wochen abgelaufen sind, so pflegt weiterhin die chronische Uterusgonorrhoe wenig Beschwerden zu machen, vorausgesetzt, daß die Tuben und das Peritoneum nicht mitbeteiligt waren.— Einen ganz schweren Verlauf nimmt eine gonorrhoische Infektion bei der Frau, wenn Gonokkoken zu den Tuben und durch sie hindurch zu den Ovarien und in die Bauchhöhle vordringen. (W e r t h e i m).

Es kann selbstverständlich nicht meine Aufgabe sein, die Therapie der Gonorrhoe und deren Komplikationen zu erörtern, ich will nur kurz darauf hinweisen, daß alle therapeutischen Maßnahmen bestreben, die biologischen Abwehr- und Heilkräfte des Organismus zu heben, um den Erreger hinauszubefördern.

Mit den örtlich anzuwendenden organischen Silberverbindungen können wir wohl den oberflächlichen, dem Epithel aufliegenden Erreger unschädlich machen, wir können auch die entzündlichen Erscheinungen mildern, den Erreger in der Tiefe erfassen wir aber nicht. Zu seiner Ueberwindung bedürfen wir der Mithilfe des

Organismuses. Die wirkliche Heilung kann nur durch die biologischen Funktionen des Organismuses vollzogen werden. Nur bedarf der Organismus einer bestimmten Zeit, um seine Kräfte in Wirksamkeit treten zu lassen.

Die Behandlung der Gonorrhoe wird in eine örtliche und allgemeine unterschieden, die in neuerer Zeit insoferne seine Aenderung erfahren hat, als zu der von altersher geübten örtlichen Behandlung eine allgemeine Therapie nach dem Muster der Tuberkulinbehandlung der Tuberkulose in Aufnahme gekommen ist, über deren Wert noch die Ansichten der Gelehrten auseinander gehen. (Döderlein).

Bei dieser zuletzt genannten Behandlungsmethode handelt es sich darum, durch Einverleibung abgetöteter, in Flüssigkeit aufgeschwemmter Gonokoken eine aktive Imunisierung des erkrankten Körpers zu erzeugen, die zur Bekämpfung der Krankheitserreger notwendig ist. Zu dieser damit beabsichtigten Stärkung der Abwehrbewegungen des Körpers, stehen uns verschiedene Sera zur Verfügung.

Am besten haben sich die Gonokokenvaczine Arthigon und Gonargin bewährt. Die Applikation geschieht entweder intravenös oder intramuskulär (intragluteal), indem Arthigon intravenös 0,1 bis 0,5 ccm, intramuskulär 1,0—2,0 ccm; Conargin in Menge von 5, 10, 50, 100, 250 bis 500 Millionen Keime eingespritzt werden.

Die klinischen Erscheinungen, die nach Vaccineinjektion auftreten, werden als allgemeine und lokale bezeichnet. Die Allgemeinreaktion besteht in leichtem Temperaturanstieg (Fieber). Erhöhung des Pulses, Kopfschmerzen, Mattigkeit, ja sogar Schüttelfrost; die Lokale- oder die Herdreaktion äußert sich in verstärktem Ausfluß aus Urethra oder Cervix, in Auftreten von Flocken in vorher klarem Urin, dann Spannung, Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit in gonorrhoisch erkrankten Körperteilen. Die Lokalreaktion ist seltener als die Allgemeinreaktion.

Neben der allgemeinen Behandlung darf natürlich auch die örtliche nicht vernachlässigt werden. Sie bezweckt, die Gonokoken an Ort und Stelle abzutöten, was aber nicht mit der gewünschten Sicherheit gelingt, da infolge der anatomischen Verhältnisse der weiblichen Genitalien das verwendete Medikament nicht zu voller Wirkung kommen kann. Wie bei der Behandlung der einzelnen Organabschnitte ausführlicher dargetan wird, kommen die verschiedensten antiseptischen und adstringierenden Mittel in Betracht.

Was den Erfolg der Therapie der weiblichen Gonorrhoe anbelangt, so kann akute Form der Gonorrhoe bei der Frau nach 3—4 Wochen, ja sogar früher, bei sachgemäß durchgeführter Behandlung, glatt abgeheilt werden. Alle klinischen Erscheinungen verschwinden, die Eiter- und Schleimsekretion hört auf, die Patientin ist beschwerdefrei.

Die akute Form der Gonorrhoe kann aber auch monatelang anhalten und so allmählich in ein subakutes oder chronisches Sta-

dium übergehen. Ohne besondere Krankheitserscheinungen zu zeigen oder Beschwerden zu verursachen, fristen die Erreger dann in den zahlreichen Buchten und Schleimhautwinkeln ein kümmerliches Dasein.

Die Heilungsaussichten einer chronischen Gonorrhoe sind sehr variabel, je größere Schleimhautgebiete durch Ausbreitung auf Nebenorgane diese befallen hat, um so weniger erfolgreich ist auch die Therapie.

Trotz der großen Fortschritte auf dem Gebiete der Venerologie kennen wir auch heute noch kein Mittel, durch das wir mit Bestimmtheit die **Heilung einer Gonorrhoe feststellen können.** Besonders schwer ist die Entscheidung bei einer chronischen Gonorrhoe mit ihrem schleichenden Verlauf und den geringen Krankheitserscheinungen, besonders wenn noch mehrere mikroskopische Untersuchungen negativ ausgefallen sind.

Gerade beim Weibe ist es infolge des anatomischen Baues des Genitaltraktes kaum mit Sicherheit zu sagen, ob nicht einzelne Gonokkoken an irgendeiner Stelle, in einer Drüse, in einer Lakune, in einem Adnexorgan ihr lethargisches Dasein fristet, aus dem sie bei irgendeiner Gelegenheit einmal zum Vorschein kommen können. Und doch ist die Entscheidung der Frage, ob die betreffende Patientin wirklich von ihrer Gonorrhoe geheilt ist, von allergrößter Bedeutung für die Volksgesundheit, besonders dann, wenn es sich um Erteilung des ärztlichen Ehekonsens handelt.

Ein Hilfsmittel zur Feststellung der Heilung sowie zur Entdeckung einer chronischen Gonorrhoe stellen die verschiedenen **Provokationsverfahren** dar. Sie verfolgen den Zweck, in Schlupfwinkeln sitzende Gonokkoken wieder ausfindig zu machen und auf die Oberfläche zu befördern. Durch die verschiedenen Reizmittel wird eine Hyperämie, eine Durchtränkung der Schleimhaut herbeigeführt, wodurch die Gonokkoken nach oben befördert werden.

Nach **Zieler** ist eine Provokation nicht anders, als eine willkürliche Hervorrufung eines Rückfalls, der dadurch schneller und mit besseren Behandlungsaussichten auftritt, als das sonst der Fall wäre; es wird das Gleichgewicht zwischen Erreger und körperlicher Abwehr (Ruhestand) bewußt zu Gunsten der Erreger gestört.

Wenn wir im einzelnen Falle die Frage, ob die Gonorrhoe nun wirklich geheilt ist, mit gutem Gewissen und mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit — so weit es überhaupt möglich ist — beantworten wollen, dann müssen wir bestimmte Proben anstellen, die uns die Erfahrung und wissenschaftliche Forschung an die Hand gibt. Selbstverständlich sollen solche Proben erst dann gemacht werden, wenn der Prozeß abgeklungen ist, aber auch dann, wenn die klinischen Erscheinungen noch nicht ganz verschwunden sind z. B. wenn noch schleimiger Ausfluß und Fäden bestehen, und zwar prinzipiell gleich, von welcher Dauer die Gonorrhoe war.

Im allgemeinen ist das Prinzip der Provokation beim Weibe

dasselbe wie beim Manne. Bei den verschiedenen Provokationsmethoden kommt die mechanische, chemische und biologische (serologische) Reizung in Betracht, die entweder lokal oder allgemein wirkt.

Neben diesen absichtlichen Reizverfahren besteht die unabsichtliche oder physiologische Reizung in dem durch Exzesse in Baccho et venere, bedingten Aufflackern des latenten Prozesses. Diese Art der Reizung wurde früher von den alten Aerzten ausgeübt. Jetzt aber, wo wir über viel sicherere und unschädlichere Reizmethoden verfügen, ist sie als ganz unzuverlässig aufgegeben.

Die einfachste und natürlichste Provokation bildet bei der Frau die **Menstruation**. Die dabei eintretenden Schleimhautveränderungen im Uterus ziehen auch eine stärkere seröse Durchtränkung der Schleimhaut der ganzen Genitaltraktus mit sich. In diesem aufgelockerten Boden wird eine für die Gonokkoken besonders in der Cervix günstige Wachstumgelegenheit geschaffen und so findet man häufig in einem frisch nach den Menses entnommenen Abstrich zahlreiche Gonokkoken, wogegen vorher eine Reihe von Präparaten einen negativen Befund ergeben hatte. Läßt uns dieses Hilfsmittel im Stich, so treten dann die in Folgendem zu erörternden künstlichen Provokationsmaßnahmen in ihr Recht.

Zu den lokal angewandten Provokationsverfahren gehören zuerst die **mechanischen**. Sie bestehen in dem Einführen von kaltem oder auf elektrischem Wege erhitzten Sonden oder Dehnern. Für die Frau eignet sich am besten ein gebogener **Kollmann'scher** Dilatator, der in die Harnröhre eingeführt wird. Durch abwechselndes Auf- und Zuschrauben, etwa 5—10 Minuten lang, übt man einen Reiz aus. Dabei soll, entsprechend der Weite der weiblichen Urethra, möglichst eine Größe von 40 — 45 Charriere erreicht werden.

Auf diese Weise wird der Inhalt der Schlupfwinkel, Lakunen und Drüsen herausgepreßt. Das so gewonnene Sekret wird mikroskopisch untersucht.

Ein solches mechanisches Verfahren zwecks Reizuntersuchung soll nach Zieler stets ohne die sonst übliche Spülung vorgenommen werden, damit die Gonokkoken nicht abgetötet werden, im Gegenteil soll etwa noch vorhandene Gonokkoken die Möglichkeit zu erneuter Wucherung gegeben werden, damit sie dann wieder nachgewiesen werden können.

Nach Jadasohn wird zu den mechanischen Reizverfahren auch das Zuführen von Laminariastiften gerechnet.

Bei den **chemischen** Reizverfahren werden reizende Flüssigkeiten in die Urethra oder Cervix eingespritzt. Es werden meist konzentrierte anorganische Silbersalzlösungen verwendet, z. B. 2—3% Protargol-Choleval oder Albargin-Lösungen, oder 1—3 Tage lang, 2mal täglich für 2—3 Minuten eine Arg. nitricum-Lösung 1 : 500, oder eine Argentaminlösung 1 : 800. Dann eignet sich sehr gut 1—2% Wasserstoffsuperoxydlösung (Perhydrol), da durch die Schaumbildung rein mechanisch die Drüsenausführungs-

gänge eröffnet und so die Gonokkoken an die Oberfläche gebracht werden. Auch 1 : 500 Arg. nitricum kombiniert mit 10% Perhydrol. Ebenso das Pilogar 0.05 : 200.0, davon 20 ccm eingespritzt, wird zu Reizuntersuchung benützt.

Am meisten und mit sehr gutem Erfolg wird die Lugol'sche Lösung verwendet und zwar nimmt man offizinelle Solutio Lugoli (Jodi 1.0, Kali jodati 2.0, Aq. dest. ad 300.0) 2—5-fach verdünnt, davon werden 4—5 ccm für 1—2 Minuten eingespritzt, nötigenfalls 2—3 Tage hintereinander. Nach eine solchen Einspritzung von Lugol'scher Lösung zeigt sich in vielen Fällen, bei denen der gonorrhoische Prozeß abgeklungen schien, wiederum Eintreten von eitrigem Ausfluß, der Gonokkoken enthält.

Groß, der die Lugol-Lösung, wegen der damit erreichten günstigen Erfolge bei Provokationsmaßnahmen warm empfiehlt, rät jedoch auch, in der Anwendung derselben einige Vorsicht walten zu lassen, um damit, denn die Lugol-Löfung ja ein kräftiges Reizmittel ist, nicht auch unnötigen Schaden anzurichten.

Odstricil empfiehlt das Jod „in statu nascendi" als Provokationsmittel auf Grund seiner jahrelangen Beobachtungen bei einem Material von 256 Fällen von chronischer Gonorrhoe, die er mit Joddampf provozierte. Er schrieb diesem Mittel eine große Zuverlässigkeit zu und sah auch keine sonstigen Nachteile. Daher betrachtet er das Verfahren als anderen Reizverfahren überlegen. Er gibt die folgenden Zahlen an, die die Wirksamkeit der verschiedenen Provokationsmittel illustrieren sollen.

Es wurde zuerst festgestellt, daß in 46% der Fälle der mehrmalige negative Gonokkokenbefund nach provokatorischen Instilationen von 1.5—3.0 % Lapis- und Kupfer-Lösung wieder positiv wurde; hatte man zum selben Zwecke 1—3% Albargin oder Protargollösung verwendet, so war der neuerdings posotiv gewordenen 49%. Brachte man bei einer genügend großen Anzahl von negativ gewesenen Patienten zum Abschluß ihrer Behandlung die Vaczine-Injektion als Reizungsmaßnahmen in Anwendung, so sind von ihnen 56 % des Restes nochmals positiv geworden.

Applizierte man zwecks Entscheidung, ob sie auch nach der einen oder anderen bereits beschriebenen Provokationsmethoden negativ gebliebenen Kranken definitiv gonokkokenfrei sind, Joddämpfe in die Urethra, so rezidivierten neuerdings 61 % der Beobachteten.

Bruck und Sommer wiesen bei der Einführung der Gonokkokenvaczine in der Therapie der Gonorrhoe darauf hin, daß diese Methode auch zu provokatorischen Zwecken verwendbar ist. Die Dosis zwecks Provokation ist nach Bruck 0.2 ccm intravenös und 2.0 ccm intramuskulär. Die Vaczine darf nicht zu alt sein, sonst versagt sie diagostisch wie therapeutisch, auch dann, wenn in ihr ein oder mehrere Stämme des Infizierten nicht vorhanden sind, so daß es in diesem Sinne das idealste wäre, sogenannte „Autovaczine" d. h. eine vom Kranken selbst stammende Keimenkultur einzuspritzen, was aber technischer Schwierigkeiten halber in der Praxis nicht durchführbar ist.

Großen diagnostischen Wert schrieb Bruck dem Auftreten der sog. „Doppelzacke“ bei Vaczine-Einspritzung zu. Ihr Zustandekommen versucht er so zu erklären, daß bei der Einspritzung der Vaczine eine Abtötung der im Körper sich befindenden Gonokkoken mit dem ersten Temperaturanstieg antwortet, und dann die abgetöteten Gonokkoken bei ihrer Resorption als eine zweite Vaczindosis wirken, worauf so der Organismus mit dem zweiten Temperaturanstieg reagiert.

Obwohl das Auftreten dieser Doppelzacke sehr oft beobachtet wird, so tritt sie doch nicht regelmäßig auf, und ein sicherer diagnostischer Wert ist nicht zuzumessen.

Arnold und Hölze beobachteten sie in etwa ⅔ der sicheren gonorrhoischen Fälle. Oft tritt aber eine solche Doppelzacke auch bei Patienten auf, die sonst keinen Anhaltspunkt für Gonorrhoe boten, z. B. bei Fällen von Cystitis Tuberkulose, nicht gonorrhoische Parametritis etc.

Nach manchen Autoren traten starke allgemeine Erscheinungen und besonders Fieber und Temperaturanstieg über 1,5° bei Nichtgonorrhoikern meistens nicht auf, und wenn sie auftreten, dann niemals in der typischen Weise. Nach Antonie der über ein großes Krankenmaterial verfügte, trat bei Gonorrhoikern nach intravenöser Einspritzung von 0.1 ccm Arthigon durchschnittlich nach einer Stunde stets ein Temperaturanstieg bis 1.5° und noch höher auf, auch Schüttelfrost.

Hauptsächlich Bruck und Sommer machten auf den diagnostischen Wert der Temperaturkurven nach intravenöser Einspritzung von Arthigon aufmerksam, wobei eine Temperatursteigerung von mindestens 1.5° spezifisch für vorhandene Gonorrhoe angenommen wurde. Auch eine Reihe von Forschern wie Wriegth, Schindler, Wohlfssohn, Schulze, Collmann, Fromme, Feind und andere stellten einen Temperaturanstieg um mindestens 1° nach der Injektion von 0.5—1.0 ccm Arthigon fest.

Mit Gans kann man aber dem Temperaturanstieg keine allzugroß diagnostische Bedeutung zuschreiben. In dieser Hinsicht sehr interessant ist das Ergebnis der von ihm untersuchten Fälle: Temperatursteigerung bei negativem Gonokkokenbefund in 18,5%; ohne Temperatursteigerung bei positivem Gonokkokenbefund dagegen in 26,5 %. Oder von 100 Fällen mit positivem Gonokkokenbefund tritt in nur 41,11% ein Temperaturanstieg und in 58,89% der Fälle keine auf, sodaß nach ihm der Fieberreaktion keine Spezifität zuzuschreiben ist.

Auch Arnold und Hölzer sind derselben Ansicht wie Gans. Die beiden Autoren fanden, daß das Vorhandensein irgendeiner chronischen Infektion wie Tuberkulose und die Temperatur in positivem Sinne beeinflussen können.

Götze hat bei 170 männlichen Patienten Versuche mit intravenöser Gonargin-Injektion gemacht und dabei in einer großen Anzahl der Fälle, unter denen auch Nichtgonorrhoiker sich befanden Temperatursteigerungen nach der Injektion bis über 38° ge-

funden. Er kommt schließlich zu dem Resultat, daß diese Temperaturerhöhungen als nicht spezifisch zu betrachten sind und daß sich deshalb das Gonargin nicht dazu verwerten ließe.

Der hauptsächlichste diagnostische Wert der Vaczine-Injektion liegt in der Zunahme der eitrigen Sekretion und vermehrten Wucherung der Gonokkoken, die bis dahin sehr spärlich vorhanden waren. Deswegen wird man einige Tage hindurch nach der Injektion auf Gonokkoken untersuchen müssen, denn sie können erst am dritten Tage post injektionem, ja sogar später, im Sekret erscheinen.

Bruck führte seine provokatorische Injektion folgendermaßen aus: Zuerst begnügte er sich mit einmaliger Injektion von Vakzine, wenn nach der Injektion keine oder nur geringe Temperatursteigerung und keine oder nur epitheliale Sekretion auftritt; er machte eine zweite Injektion am vierten Tag, wenn die Sekretion reichlich und eitrig war, und zwar in doppelter Dosis: 0.2 intravenös, 2.0 ccm intramuskulär. Nach Bruck soll die doppelte Arthigoninjektion entschieden sicherer sein, als die einmalige.

Die intravenöse Injektion von Arthigon hat sich gut für die Behandlung im Krankenhause bewährt, dagegen eignet sich für ambulante Praxis besser die intramuskuläre Applikation, weil durch sie nur schwache oder gar keine Allgemeinerscheinungen hervorgerufen werden.

Was die provokatorische Wirkung der Gonokkokenvaczine anbelangt, so wird sie vielfach umstritten. Während einige Autoren sich sehr lobend äußern, sprechen sich andere sehr pessimistisch aus. So schrieb Götze der Vaczine keine allzugroße provokatorische Wirkung zu. Es sind von ihm einwandfreie Rezidive beobachtet worden, die vorher 2—3 Wochen gonokkokenfreien Stadium auf Gonargin weder mit Fieber noch mit Wiederauftreten von Gonokkoken reagierten.

Auch Zieler entgehen bei allein angewandter Vaczine-Provokation etwa die Hälfte der nicht geheilten Fälle der Feststellung der definitiven Heilung.

Aus dem oben Angeführten geht hervor, daß wir in der Vaczine kein absolut sicheres Provokationsverfahren haben. Trotzdem dürfen wir ihren Wert nicht gering schätzen und müssen sie als Bereicherung unserer Therapie dankbar anerkennen (Bruck). Besonders wenn man berücksichtigt, daß Vaczine-Provokation gleichzeitig mit anderen, hauptsächlich lokalen Provokations-Mitteln anwendbar ist, wodurch die provokatorische Wirkung stärker wird. Die Vaczineprovokation bietet auch den Vorteil, daß die eingespritzte Vaczine nur auf die entzündliche Stelle der Schleimhaut einwirkt, während der gesunde Teil der Schleimhaut verschont bleibt, im Gegenteil zu den anderen Mitteln (chemisch und mechanisch), die die ganze Schleimhaut angreifen.

Die Vaczine-Einspritzung hat, wie früher erwähnt wurde, eine Steigerung der Sekretion der behandelten Schleimhaut, Vermehrung der Leuko-, bezw. Lymphocyten zur Folge. Dieser von F. Müller, Schriede u. a. als physiologische Abwehrreaktion

des Organismus betrachtete Zustand gab manchem Forscher den Anlaß, weiter nachzuforschen, ob mit unspezifischen Mitteln derselbe Effekt zu erreichen sei. So kamen die verschiedenen Proteinkörper-Präparate zu provokatorischen Zwecken in Anwendung (sterilisierte Milch, Aolan, Caseosan, Phlogetan, Novoprotein etc.). Von diesen sei an erster Stelle das Aolan erwähnt, das in einer Dosis von 0.2—0.3 ccm intracutan eingespritzt wird.

Nach einer solchen intracutanen Aolan-Injektion tritt eine mäßige Erhöhung der Blutleukocyten auf, die aber nicht spezifisch ist für bestehende oder schon abgeheilte Gonorrhoe. Nach etwa 6 Stunden tritt unter leichtem Juckreiz in die Harnröhre eine Ausflußvermehrung ein. Eine anschließende mikroskopische Untersuchung soll bei einem nicht ausgeheilten Tripper fast mit voller Sicherheit den Gonokoken-Nachweis erbringen.

Die intracutanen Provokations-Injektionen mit Aolan werden von manchen Seiten als unzuverlässig bezeichnet. So unternahmen Müller und Richter eine Nachprüfung der Angaben F. E. Müller's, der über außerordentlich günstige Resultate bei intracutaner Injektion von Aolan berichtet. Diese haben 35 Fälle genau nach den Angaben von Müller behandelt (Anlegen von 2 intracutanen Impfstellen mit 0.2—0.3 Aolan) und untersucht.

Ihre Resultate waren dabei von denen Müller's vollkommen verschieden. So konnten sie im Gegensatz zu Müller niemals eine Verstärkung der Eitersekretion oder einen positiven Gonokokenbefund feststellen. Nach der intacutanen Injektion wurden alle 2 Stunden 36 Stunden hindurch Abstriche gemacht. Das Resultat war folgendes: 1. bei 2 Patienten die intravenös gespritzt waren, konnte einmal nach 14, das andere Mal nach 36 Stunden ein positiver Gonokokenbefund erhoben werden. 2. eine Zunahme der Eitersekretion fand in der Mehrzahl der Fälle statt. Die intracutane Aolanprovokation hatte also glatt versagt, sodaß diese von ihrer weiteren Anwendung absahen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß bei der Syphilis durch Injektion von Traubenzucker eine Zunahme der Erreger an nässenden Papeln stattfindet, wurde auch dieses Verfahren bei Gonorrhoe zu provokatorischem Zweck verwendet.

Ueber sehr schöne Resultate, besonders kombiniert mit Arthigon (intravenös) berichten Müller und Richter. Neben zahlreichen männlichen Fällen, über welche sie berichten, sind die Resultate bei weiblichen Fällen sehr lehrreich. Sie provozierten 29 Patientinnen, teils nach Abschluß der Behandlung, teils wegen des Bestehens eines verdächtigen chronischen Katarrhs.

Bei 21 Fällen, die nur mit Traubenzucker-Lösung provoziert wurden, ergab sich in 7 Fällen (1—3 Tage post injektionem) stets ein positiver Befund. Andere 7 Kranke wurden zuerst mit Arthigon provoziert und dabei wurde einmal ein positives Resultat erzielt, von 6 anderen, die sich als negativ erwiesen, wurden nach Traubenzuckerprovokation 2 noch positiv.

Irgendwelche Nachteile, abgesehen von leichtem Fieber oder

Schüttelfrost bei vereinzelten positiven Fällen, konnte man nicht feststellen. Beide obengenannte Autoren sehen deshalb in der Traubenzucker-Lösung das zuverlässigste Provokationsverfahren wegen seiner besseren Verträglichkeit gegenüber Arthigon.

An der hiesigen Universitäts-Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten werden zu provokatorischen Zwecken hauptsächlich Lugol'sche Lösung, Sonden und die Gonokoken-Vakzine Arthigon und Conargin, ferner Milch verwendet. Die Provokation wird erst nach Abschluß einer gründlichen Behandlung vorgenommen und nachdem die Patientin eine längere Reihe von Tagen immer gonokokennegativ geblieben war. Es werden die Provokationsmittel oft kombiniert angewendet.

Aus der Krankengeschichte der in den letzten 5 Jahren in der Klinik wegen Gonorrhoe behandelten Patientinnen konnte ich folgende Resultate der Provokation sammeln: von 1178 Patientinnen, die in den letzten 5 Jahren am Ende der Behandlung vor der Entlassung mit Lugol provoziert worden sind, wurde bei 186 Fällen (15,78%) der Befund wieder positiv, der Rest von 992 (84,22%) blieb negativ.

Außerdem sind eine Anzahl von Fällen kombiniert mit Gonargin (103 Fälle) und Milch provoziert worden. Das Resultat der Provokation ist ganz verschieden, sodaß ein Zusammenordnen zwecklos erschien.

Aus meinen Ausführungen geht hervor, daß keines der zahlreichen Provokations-Mittel als absolut sicher zu betrachten ist. Es wird deshalb das kombinierte Verfahren empfohlen. Die prozentualen Angaben über die Wirkung der verschiedenen Mittel sind nur dann als maßgebend anzusehen, wenn vor ihrer Anwendung ein und dieselbe Therapie angewandt wurde. Es ist selbstverständlich, daß bei mangelhafter Therapie auch ein schwächeres Provokationsmittel sich als wirksamer erweist, als ein stärkeres Mittel, mit dem nach gründlicher Behandlung provoziert wird.

Somit ergibt sich, daß die Provokation bei sachgemäßer Durchführung mit fast an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit (nach Zieler bis 99%) viele latente Gonorrhoen zu entdecken vermag und uns somit vor zu frühzeitiger Entlassung ungeheilter Fälle schützt. Es wäre deshalb ein großer Kunstfehler, nur aus einer Reihe gonokokenfreier Präparate ohne Provokation der Patientin die Gewähr ihrer Heilung geben zu wollen.

Somit ist uns die Provokation zur Feststellung der Heilung einer Gonorrhoe heute ein unentbehrliches Hilfsmittel geworden.

---

Es gereicht mir zur angenehmen Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. Leo Ritter von Zumbusch für die Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Professor Dr. Julius K. Mayr für die Uebernahme des Referats, Durchsicht und Anregung der vorliegenden Arbeit meinen verbindlichsten **Dank** aussprechen.

## Literatur

1) Antonie: Ein Beitrag zur Vaczinebehandlung bei Gonorrhoe. Dermat. W.-Schr. Bd. 65, 1917.
2) Arnold und Hölzer: Ueber den Wert intravenöser Arthigoninjektion bei gonorrhoischen Prozessen. Münchner m. W.-Schr. Nr. 38, 1914.
3) Bruck: Ueber die Bedeutung provokatorischer Arthigoninjektionen für die Kontrolluntersuchung bei der Demobilisierung. Münchner m. W.-Schr. Nr. 33, 1917
4) Bruck und Sommer: Ueber die diagnostische und therapeutische Verwendbarkeit intravenöser Arthigoninjektionen. Münchner m. W.-Schr. Nr. 22, 1913.
5) Bruck: Ueber spezielle Behandlung der gonorrhoischen Prozesse. Deutsche m. W.-Schr. Nr. 11, 1909.
6) O. Gans: Harnröhrensekret und Flockenuntersuchung im Anschluß an intravenöse Arthigoninjektion zur Feststellung der Gonorrhoeheilung. Deutsche m. W.-Schr. Nr. 16, 1916.
7) Groß: Lugol'sche Lösung zur Feststellung der Tripperheilung Dermat. W.-Schr. Bd. 67, 1918.
8) Götze: Die Bedeutung der Gonargintherapie- und diagnostik. Münchner m. W.-Schr. Nr. 5, 1917
9) Fromme und Collmann: Die diagnostisch-therapeutische Bedeutung der Gonokok. Vaczine bei der Gonorrhoe der Frau. Praktische Ergebnisse der Gebhlf. und Gynäkol. Nr. 4, 1914.
10) Figer, Jadasohn, Ehrmann, Groß u. a. Handb. d. Geschl.-Krankh. Bd. 1, 2, 1916.
11) F. E. Müller: Ein neues unspezifisches Provokationsverfahren bei der männlichen Harnröhregonorrhoe. Münchner m. W.-Schr. 1920.
12) Müller und Richter: Ueber Provokationsverfahren bei Gonorrhoe, insbesondere durch intravenöse Injektionen von Traubenzucker-Lösung. Monatsschr. f. Gebhlf. und Gynäkol. Bd. 60, 1922.
13) Obstricil: Ueber die provokatorische Wirkung der Joddämpfe als Kriterium der Gonorrhoeheilung und ihre Verwertung bei der Demobilisierung. Dermat. W.-Schr. Bd. 66, 1918.
14) Riecke: Lehrb. d. Haut- und Geschl.-Krankh. 1918.
15) Schulz: Klinische Erfahrungen mit Gonokoken-Vaczine Arthigon (Bruck) Deutsche m. W.-Schr. Nr. 50, 1911.
16) Schindler: Ueber neue Methoden bei Gonorrhoebehandlung und aktiven Imunisierung mit Gonokokenvaczine. Berliner klin. W.-Schr. Nr. 40, 1910.
17) Döderlein: Künstner's Lehrb. der Gynäkologie, 1922.
18) Zieller-Jakoby: Lehrb. und Atlas der Haut- und Geschlechtskrankh., 1924.

## Lebenslauf.

Der Verfasser der vorliegenden Arbeit, Wladimir Konstantin **Barsoff** wurde geboren am 24. Juni 1900 in Wratza (Bulgarien als Sohn des Rechtsanwaltes Konstantin Barsoff und seiner Ehefrau Katharina, geb. Samokowsky.

Nach 4jährigem Volksschulbesuch in Wratza trat er in das Realgymnasium daselbst ein, das er im April 1917 absolviert hat. Im April desselben Jahres begab er sich auf die Kgl. bulgarische „Militärschule S. M. Ferdinand I." für aktive Offiziere in Sofia, wo er bis 1920 diente und gemäß Friedensvertrag von Neuly als Leutnant a. D. entlassen wurde.

Sofort nach Entlassung der Militärdienstzeit belegte er 2 Semester Jura, die er bald unterbrach, da er Ende April 1921 nochmals in die neue eingerichtete Heeresverwaltung (Arbeitstruppen) Bulgariens eintrat, dort bis Juli 1922 diente und hierauf seinen Abschied nahm, um dann eine andere Laufbahn einzuschlagen. Kurz hernach, im Herbst 1922 widmete er sich dem Studium der Medizin an der Ludwig Maximilian-Universität München.

Im Sommer 1925 legte er an der Universität München das ärztliche Vorexamen ab und beendigte nachher sein ärztliches Studium in der festgesetzten Zeit an der hiesigen Universität.

Seine akademischen Lehrer waren: Borst, Bumke, Döderlein, O. Frank, Heine, R. v. Herdwig, Kißkalt, Mollier, Friedr. Müller, Neumayer, v. Pfaundler, v. Romberg, Rückert, Sauerbruch, Straub, Wassermann, Wessely, Wien, Willstätter und Leo Ritter v. Zumbusch.

Druck von
G. FIGEL
München
Bayerstr 77a